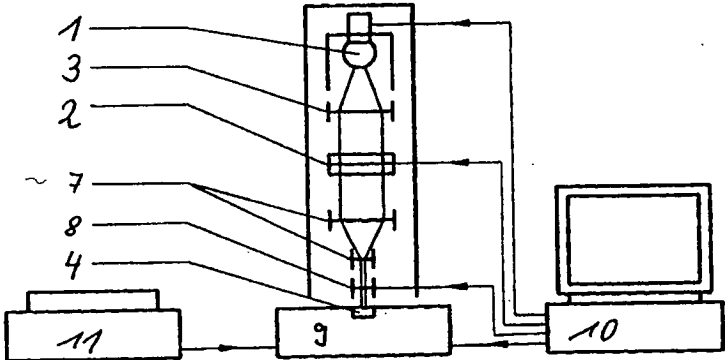


  
**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C12Q 1/68</b></p>	<p><b>A2</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/60156</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. November 1999 (25.11.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/01524</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 17. Mai 1999 (17.05.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 23 454.6      18. Mai 1998 (18.05.98)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): EPIGENOMICS GMBH [DE/DE]; Kastanienallee 24, D-10435 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEUERMANN, Arno, Svend [DE/DE]; Steegerstrasse 70, D-13359 Berlin (DE).</p> <p>(74) Anwalt: SCHUBERT, Klemens; Joachimstrasse 9, D-10119 Berlin-Mitte (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</p>	
<p>(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR PHOTOLITHOGRAPHIC PRODUCTION OF DNA, PNA AND PROTEIN CHIPS</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR PHOTOLITHOGRAPHISCHEN HERSTELLUNG VON DNA, PNA UND PROTEIN CHIPS</p>		
		
<p>(57) Abstract</p> <p>Disclosed is a method for photolithographic production of oligonucleotides on two-dimensional matrices for the production of so-called DNA, PNA or protein chips characterized in that a dynamically controlled liquid crystal mask is used as a photolithographic mask. The invention also relates to a device for implementing said method.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Beschrieben ist ein Verfahren zur photolithographischen Herstellung von Oligonukleotiden auf zweidimensionalen Matrizen zur Produktion von sogenannten DNA-, PNA- oder Protein-Chips, dadurch gekennzeichnet, daß man als photolithographische Maske eine dynamisch ansteuerbare Flüssigkristallmaske verwendet sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## **Verfahren und Vorrichtung zur photolithographischen Herstellung von DNA, PNA und Protein Chips**

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur photolithographischen Herstellung von Oligonukleotiden auf zweidimensionalen Matrizen zur Produktion von sogenannten DNA-, PNA- oder Protein-Chips, sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

10 Als DNA-Chips werden Oberflächen bezeichnet, auf denen auf kleinster Fläche eine große Anzahl verschiedener DNA Moleküle fixiert oder synthetisiert werden. Von jedem beliebigen Punkt eines solchen Chips ist in der Regel bekannt, welche DNA sich an diesem befindet. Eine wichtige Klasse dieser Chips ist dadurch gekennzeichnet, daß kurze Sequenzen, sogenannte Oligonukleotide in situ auf der Chip-Oberfläche synthetisiert werden. Dadurch wird die Zahl der notwendigen chemischen Reaktionsschritte, die anderenfalls zur Synthese riesiger Zahlen von verschiedenen Sequenzen notwendig wären erheblich eingeschränkt.

20 DNA-Chips können auf mehrere Arten hergestellt werden. Die einfachste aber teuerste und aufwendigste ist das Aufbringen vorher synthetisierter Moleküle mittels Pipettieranlagen. Solche Methoden werden in Zukunft wahrscheinlich nicht konkurrenzfähig sein.

30 Methoden, die sich die oben genannten Vorteile der in Situ Synthese zunutze machen lassen sich in rein chemische und photolithographische Verfahren unterteilen.

35 Chemische Verfahren beruhen auf dem Aufbringen der zur Oligonukleotidsynthese notwendigen Lösungen mittels aufwendiger Pipettieranlagen. Daher sind diese zwar einer konventionellen (nicht in situ) Synthese hinsichtlich Ge-

schwindigkeit und Kosteneffizienz überlegen, können aber bei weitem nicht mit den Möglichkeiten der photolithographischen Synthesen konkurrieren.

- 5 Für die chemische Synthese von Oligonukleotiden werden Nukleotidbausteine eingesetzt, welche zwei Arten von Schutzgruppen tragen. Einerseits solche Schutzgruppen, die Funktionalitäten der Basen schützen, und andererseits eine anders geartete Schutzgruppe, welche lediglich die Kettenverlängerung um einen einzigen Baustein zuläßt. Die  
10 Abspaltung dieser letzten Schutzgruppe ist wesentlich für die in Situ Synthese. Es müssen an extrem vielen Punkten einer Matrix spezifisch Schutzgruppen quantitativ abgespalten werden, ohne an den anderen Punkten eine solche  
15 Abspaltung zu verursachen. Chemische Methoden stoßen dabei sehr schnell an die Grenze der Auflösung der Pipettiersysteme. Die einzelnen Tropfen, die aufgetragen werden sind zu groß und überlappen ab einer bestimmten Dichte.
- 20 Daher werden für DNA-Chips hoher Dichte heute photolithographische Synthesewege gewählt. Dabei sind die Schutzgruppen der Nukleotidbausteine photochemisch abspaltbar. Durch Bestrahlung einzelner Punkte der Syntheseoberfläche kann die Kettenverlängerung spezifisch nur an diesen  
25 Punkten ausgelöst werden. Zwei Wege sind gangbar, eine große Auflösung und damit Belegungsdichte auf solchen Oberflächen zu erreichen. Zum einen wird jeder einzelne Punkt einer Oberfläche einzeln mit einem Lichtstrahl -  
30 zum Beispiel einem Laser - angesteuert und so werden die Schutzgruppen der Nukleotidketten nur an den angestrahlten Punkten entschützt. Die notwendige Bestrahlungsdauer ist aber so lang, daß diese Verfahren noch zu Zeitaufwendig sind. Außerdem wird DNA durch Laserbeschuß zerstört.  
35 Die möglicherweise Zehntausende von Punkten müssen nacheinander angesteuert werden. Möglich wären auch komplexe

zum Beispiel Spiegelmechanismen, welche viele Punkte gleichzeitig ansteuern. Solche Vorrichtungen sind aber zur Zeit nicht erhältlich.

- 5 Die zweite und heute gebräuchlichste Methode ist es, Masken zwischen der Chip-Oberfläche und einer Lichtquelle zu installieren. In jedem Syntheseschritt wird so das Licht der Lichtquelle nur an den Punkten zur Chip-Oberfläche durchgelassen, an denen eine Entschüttung stattfinden soll. Daher können praktisch beliebig viele Reaktionen parallel durchgeführt werden. Bei vier Nukleotidbausteinen müssen also für eine Verlängerung aller Oligonukleotide um ein Nukleotid vier verschiedene Masken sequentiell über der Oberfläche positioniert werden. Um also eine Länge aller Oligonukleotide von zum Beispiel 30 Nukleotideinheiten zu erreichen müssen 120 Masken hergestellt werden und nacheinander extrem genau über der Oberfläche positioniert werden.
- 20 Je größer die Auflösung des Chips, desto schwieriger ist die Positionierung der Masken über der Oberfläche. Extrem aufwendige Technologie ist dafür erforderlich. Die Herstellungskosten von DNA-Chips liegen daher bei einigen Hunderttausend Mark. Außerdem, je mehr einzelne Punkte auf einem solchen Chip synthetisiert werden sollen, desto aufwendiger wird die Herstellung der Masken. Im Prinzip kann heute ein solcher Chip deswegen nur in eigens konstruierten Fabriken hergestellt werden. Voraussetzung zur Herstellung solcher Chips ist auch die Installation aller dafür notwendigen Geräte in staubfreien Reinräumen. Es besteht aber ein erheblicher Markt an solchen Chips, die von Firmen und Laboratorien auf ad hoc Basis selber entworfen und hergestellt werden könne. Dies verbietet sich nach dem Stand der Technik.

Das vorgeschlagene erfindungsgemäße Verfahren soll es ermöglichen in Zukunft auf die Etablierung eigener Fabriken für die Herstellung von DNA und PNA-Chips verzichten zu können. Das Verfahren soll den aufwendigsten Schritt der Chipherstellung, die Herstellung und Positionierung der Masken überflüssig machen. Außerdem soll auf Reinräume verzichtet werden können, die Synthese also in jedem Labor möglich werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zur schaffen, welches die Nachteile des Standes der Technik überwindet.

Die Aufgabe wird durch ein Verfahren zur photolithographischen Herstellung von Oligonukleotiden auf zweidimensionalen Matrizen zur Produktion von sogenannten DNA-, PNA- oder Protein-Chips gelöst, bei dem man als photolithographische Maske eine dynamisch ansteuerbare Flüssigkristallmaske verwendet.

Ferner wird erfindungsgemäße eine Vorrichtung zur photolithographischen Herstellung von Oligonukleotiden auf zweidimensionalen Matrizen zur Produktion von sogenannten DNA-, PNA- oder Protein-Chips zur Verfügung gestellt, bei der als photolithographische Maske eine dynamisch ansteuerbare Flüssigkristallmaske zwischen dem Chip und der Lichtquelle angeordnet ist.

Das erfindungsgemäße Verfahren löst die gestellte Aufgabe auf völlig neuartige Art und Weise durch Kombination kommerziell erhältlicher Komponenten. Im Vergleich zu heute modernen Verfahren verbilligt sich daher die Synthese von DNA- und PNA-Chips um mehrere Größenordnungen. Die Monopolstellung einiger weniger großer Fabriken kann so gebrochen werden und die Herstellung von kostengünstigen DNA-Chips der Allgemeinheit zugänglich gemacht werden.

Das grundlegende Konzept des Verfahrens ist die an sich bekannte Tatsache, daß Flüssigkristall-Matrixen als dynamisch ansteuerbare photolithographische Masken verwendet werden können (Bertsch et al., J Photochem. & Photobiol. 107, 275-281 (1997)). Diese Technik ist allerdings noch nie auf dem Gebiet der Synthese von biochemischen Polymeren auf Oberflächen eingesetzt oder diskutiert worden.

Das erfindungsgemäße Verfahren eliminiert die Notwendigkeit sehr viele verschiedene photolithographische Masken herzustellen. Das erfindungsgemäß Flüssigkristallgitter ist durch aufgedampfte Transistoren an jedem Punkt der Matrix ansteuerbar. Die Auflösung der herzustellenden Chips ist daher nur durch die Zahl der einzeln ansteuerbaren Zellen des Flüssigkristalls abhängig. Jede Maske wird also anstelle einer physikalischen Anordnung von Löchern in einer lichtundurchlässigen Oberfläche durch die rein elektronische Ansteuerung der einzelnen Zellen erreicht. Die Auflösung der Maske - durch die minimale Größe der einzelnen Zellen limitiert - kann dadurch praktisch unendlich gesteigert werden, daß eine größere Flüssigkristallmatrix verwendet wird als der letztendliche Chip. Das Licht, welches durch diese große dynamische Maske fällt kann dann hinter dieser durch optische Linsen auf die Oberfläche teleskopiert werden. Durch diese Technik kann auch der sonst erfolgende Ausbleicheffekt der Flüssigkristalle verhindert werden: Weniger Licht fällt pro Fläche auf die Flüssigkristalle, als hinter dieser für die Entschätzung auf der Chip-Oberfläche benötigt wird.

Anstelle des nach dem Stand der Technik notwendigen Austauschs von Masken nach jedem Syntheseschritt, wird im erfindungsgemäßen Verfahren einfach nur die Ansteuerung des Flüssigkristalls vom Computer geändert. Zwischen den

Entschützungen liegen bei der Synthese chemische Schritte, für welche keine Lichtenergie notwendig ist. Dies findet auch innerhalb der verfahrensgemäßen Vorrichtung statt, ohne daß die Bewegung des Chips oder der Maske  
5 notwendig wäre. Durch die starre Anordnung und extrem präzise Positionierung von Chip, Maske und Lichtquelle, werden mechanische Probleme wie die nach dem Stand der Technik oft notwendige Neupositionierung vermieden. Eine verfahrensgemäße Vorrichtung kann also mechanisch sehr  
10 einfach ausgelegt sein.

Technisch zeichnet sich eine erfindungsgemäße Vorrichtung dadurch aus, das Chip-Rohlinge hergestellt werden, welche entweder chemisch aktivierbare Oberflächen (an welche ein  
15 beliebiger Nukleotidbaustein gekoppelt werden kann) aufweisen oder schon mit geschützten, photochemisch abspaltbaren Molekülen belegt sind. Solche Moleküle können zum Beispiel direkt einzelne Nukleotide oder PNA Bausteine darstellen, welche in der Produktion gleichmäßig auf der  
20 Oberfläche angebracht worden sind. Eine wesentliche Eigenschaft dieser Rohlinge ist deren Verpackung. Diese werden unter Reinbedingungen verschmutzungsfrei hergestellt und so verpackt, daß sie auf eine Art und Weise in die Vorrichtung eingeführt werden können, die jeden Kontakt mit einer nicht gefilterten „normalen“ Laborumgebung  
25 ermöglicht. Zum Beispiel kann eine solche Verpackung mit einer durchstoßbaren Folie versiegelt werden. Eine derart verpackter Rohling kann durch eine Dichtung in die Vorrichtung eingeschoben werden, wobei der eigentliche Rohling aus der Verpackung herausgedrückt wird, die Folie durchstößt und dann in der Eigentlichen Vorrichtung einrastet (Figur 1). Damit ist die genaue und unverrückbare  
30 Positionierung des Rohlings während allen weiteren Schritten gesichert. Außerdem wird Verschmutzung ausgeschlossen.  
35

Nach dem Einrasten kommt ein solcher Rohling unterhalb der Flüssigkristallmatrix zu liegen. Der Rohling bildet so den Boden, die untere Elektrodenplatte der Flüssigkristallmatrix die Decke eines sehr kleinen Hohlraumes, der auch an den Seiten abgedichtet ist. Über mehrere Zuleitungen werden chemische Lösungen in diesen Hohlraum eingeführt und dieser kann auch luft- oder gasgetrocknet werden. Die Decke des Hohlraumes kann aber auch durch eine andere Fläche als direkt einer der Bestandteile der Flüssigkristallanzeige sein. Zum Beispiel kann dieser aus einem letzten Teil der Optik bestehen, welche das durch die verschiedenen Zellen des Flüssigkristalls durchgelassene Licht fokussieren.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll aber auch andere technische Ausführungen einschließen.

Die Flüssigkristallmatrix selber besteht in an sich bekannter Art und Weise aus Flüssigkristallen, welcher zwischen zwei planen Schichten eines solchen Materials eingeschlossen werden, welches für die für die Entschätzung wesentlichen Wellenlängen durchlässig ist. Wellenlängen, welche nicht spezifisch zur Photoentschätzung beitragen können durch diese Schichten oder andere Teile der Optik absorbiert werden. Besonders kurzwelliges ultraviolette Licht wird durch diese Schichten absorbiert. Dieses zerstört DNA. Die eine Schicht Material wirkt dabei auch als Elektrode. Auf die andere Schicht werden in der Art Leitungen gelegt, daß die gesamte Matrix definiert durch Zellen, die einzeln elektrisch ansteuerbar sind in ein enges Gitter von Punkten unterteilt ist. Elektrische Anregung führt zu einer Ausrichtung der Flüssigkristalle nur an den definierten Punkten. Dort wird dann Licht absorbiert. Andererseits ist es aber auch möglich, das nur die angeregten Punkte für Licht einer bestimmten Wellenlänge durchlässig werden. Beide Varianten sollen also ge-

schützt werden. Im Prinzip kann die Flüssigkristallmatrix genau die Größe der darunterliegenden Chip-Oberfläche haben. Dann muß Licht mit einem verhältnismäßig parallelen Strahlengang durch eine einfache Lichtquelle auf die Matrix gestrahlt werden. Die Flüssigkristallmatrix kann  
5 aber auch beliebig größer sein, als die bestrahlte Oberfläche. In diesem Fall muß zwischen Matrix und Chip eine Optik eingeführt werden, welche das durchscheinende Licht bündelt. Die Vorteile einer solchen Anordnung sind, daß  
10 die pro Fläche auf die Matrix einwirkende Energie geringer wird als auf der Chip-Oberfläche. Damit kann der problematische Effekt vermieden werden, welcher bei dauerhafter Bestrahlung die Absorptionsfähigkeit der Flüssigkristalle schmälert. Außerdem kann die Zahl der einzelnen  
15 Punkte auf der Chip-Oberfläche praktisch beliebig gesteigert werden (Figur 2).

Die letzte wesentliche Eigenschaft die beschriebenen Verfahrensweise liegt in den Algorithmen, welche zur Ansteuerung des Flüssigkristallmatrix verwendet werden. Eine nach dem erfindungsgemäßen Verfahren ausgelegte Vorrichtung kann von der Eingabe einer oder vieler Sequenzen, welche durch Hybridisierung einer Ziel-DNA mit dem Chip getestet werden sollen, selbständig operieren. Die  
20 Datenverarbeitung kann aus den eingegebenen Sequenzen selbständig die zu synthetisierenden Oligonukleotide errechnen und die Abfolge der zu deren Synthese notwendigen Masken berechnen. Diese werden dann, koordiniert mit den verschiedenen chemischen Reaktionsschritten vollautomatisch während der Synthese durch das Muster der in den  
25 einzelnen EntschützungsSchritten an die Matrix angelegten Spannungen umgesetzt.

Erfindungsgemäß kann auch ein Detektor (zum Beispiel eine  
35 CCD Kamera) in die Vorrichtung eingebaut werden. Diese kann dann nach einer Hybridisierung Signale an den ein-

zelnen Punkten der Chip-Oberfläche registrieren und auswerten.

5 Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist zum ersten Mal eine Methode geschaffen worden, welche ein billiges und schnelles Synthetisieren von DNA- oder PNA-Chips ermöglicht, deren Belegung mit Sequenzen vom eigentlichen Bediener individuell festgelegt werden kann. Unser Verfahren revolutioniert die Technologie der DNA-Chips von  
10 Grund auf.

Die beigefügten Zeichnungen erläutern die Erfindung:

Es zeigen:

15 Fig. 1 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung in Form einer Arbeitsstation und  
Fig. 2 eine schematische Darstellung einer Detailansicht der erfindungsgemäßen Belichtungsanordnung.

20 In Figur 1 wird in der Bearbeitungsstation 9 der DNA- oder PNA-Chip 4 eingelegt und aus dem Reagenzienspeicher 11 mit den für die Reaktion notwendigen Chemikalien versorgt. Die eigentliche Belichtungsstation besteht aus der Lichtquelle 1 und der LCD-Maske 2. Die übrigen dargestellten Bestandteile, nämlich der Polarisator 3, die Fokussierung 7 und die Sperre 8 dienen der optischen Aufbe-  
25 reitung des Lichts. Mittels des Computer 10 werden alle Funktionen gesteuert, insbesondere die LCD-Maske 2 entsprechend angesteuert.

30 Figur 2 zeigt eine Detailansicht einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung. Neben der Lichtquelle 1 ist wiederum die LCD-Maske 2 gezeigt. Unterhalb der LCD-Maske 2 ist der Chip 4 angeordnet. Ferner sind die übrigen optischen Elemente, nämlich ein Diffusor  
35 5, eine Polarisierung 3 und eine Linse 6 dargestellt.

## Bezugszeichenliste

	1	Lichtquelle
	2	LCD-Maske
5	3	Polarisator
	4	Chip
	5	Diffusor
	6	Linse
	7	Fokussierung (Bündelung)
10	8	Sperre
	9	Bearbeitungsstation
	10	Computer
	11	Reagenzienspeicher

## Patentansprüche

- 5 1. Verfahren zur photolithographischen Herstellung von Oligonukleotiden auf zweidimensionalen Matrizen zur Produktion von sogenannten DNA-, PNA- oder Protein-Chips, dadurch gekennzeichnet, daß man als photolithographische Maske eine dynamisch ansteuerbare Flüssigkristallmaske verwendet.
- 10 2. Vorrichtung zur photolithographischen Herstellung von Oligonukleotiden auf zweidimensionalen Matrizen zur Produktion von sogenannten DNA-, PNA- oder Protein-Chips, dadurch gekennzeichnet, daß als photolithographische Maske eine dynamisch ansteuerbare Flüssigkristallmaske zwischen dem Chip und der Lichtquelle angeordnet ist.
- 15

Fig.1

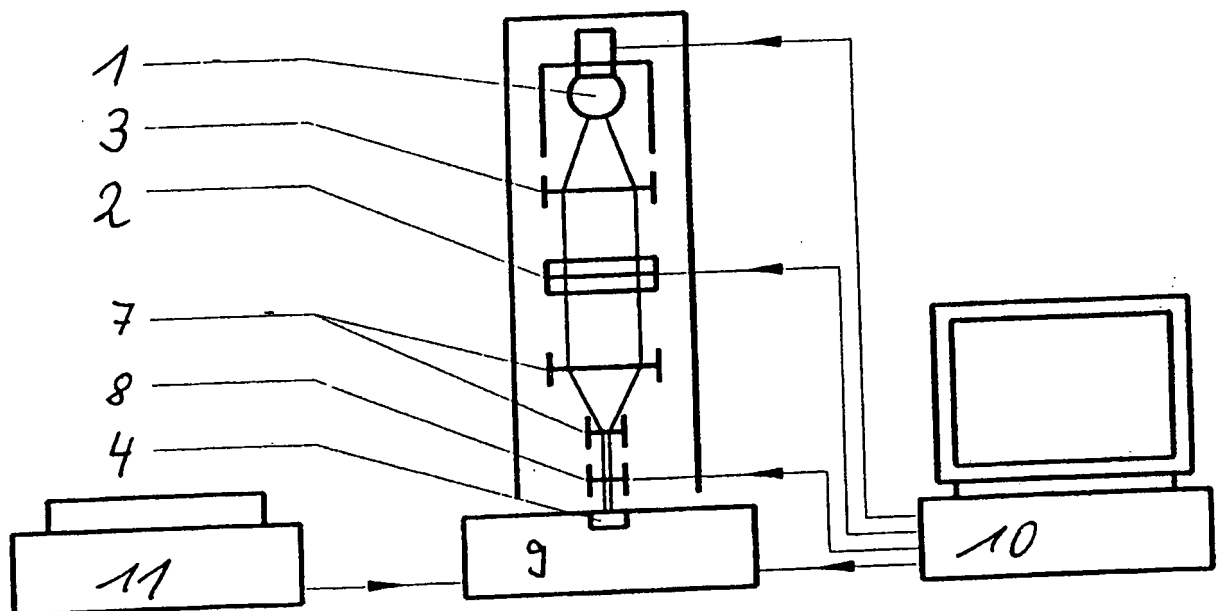
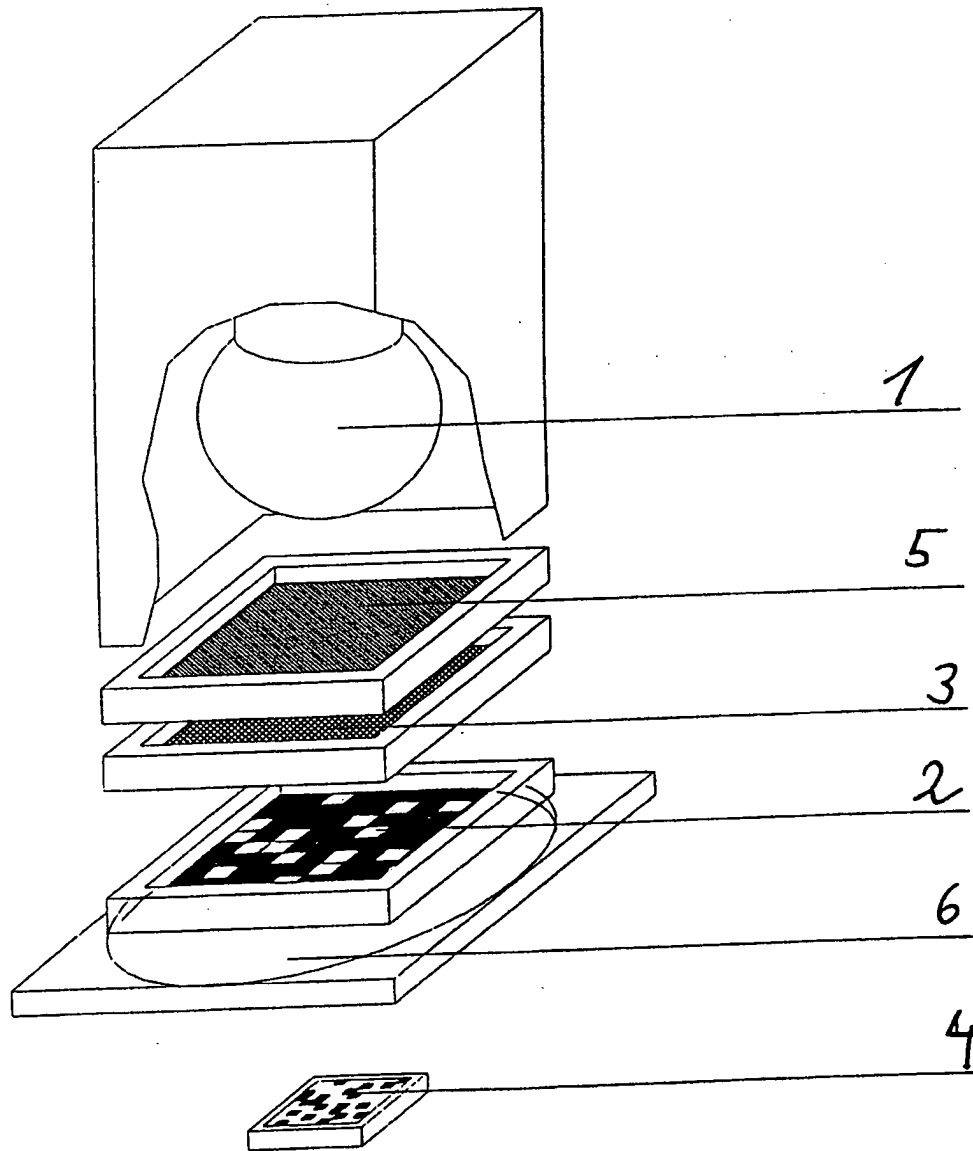


Fig.2



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**